



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Eisenmangel ohne Anämie – Wissenswertes für den Hausarzt

Krayenbühl, P A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90093>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Krayenbühl, P A (2013). Eisenmangel ohne Anämie – Wissenswertes für den Hausarzt. *Leading Opinions*, 1:80-83.

Eisenmangel ohne Anämie – Wissenswertes für den Hausarzt

Eine der häufigsten berichteten Beschwerden in der Hausarztpraxis ist die Müdigkeit. Differenzialdiagnostisch denken wir als Ursache hierfür an Depression, eine Hypothyreose, Schlafstörungen, Schlafapnoe-Syndrom, konsumierende Erkrankungen oder gar einen Hypokortisolismus und, wenn eine junge, sonst gesunde, menstruierende Frau über diese Beschwerden klagt, an einen möglichen Eisenmangel. Weiterführende Abklärungen bleiben meist unergiebig, laborchemisch findet man jedoch einen niedrigen Serum-Ferritin-Wert ohne Anämie. Es stellt sich dann die Frage: Was ist die Ursache des Eisenmangels? Und insbesondere: Soll eine Eisentherapie begonnen werden?



Pierre-Alexandre
Krayenbühl

1. Ursachen für Eisenmangel

Als Erstes muss man sich vergewissern, ob das gemessene Serum-Ferritin die aktuellen Eisenreserven des Körpers widerspiegelt. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass klinisch und laborchemisch keine Entzündung oder gar Hepatopathie besteht. In diesen Situationen können die gemessenen Serum-Ferritin-Werte höher sein, als die tatsächlich vorhandenen Körpereisenreserven es sind; sie sind somit schwierig zu interpretieren.

Bestehen nun verminderte Serum-Ferritin-Werte resp. ein Eisenmangel, sollte

an folgende Gründe gedacht werden:

- verminderte Nahrungszufuhr
- verminderte Eisenabsorption
- erhöhter Eisenbedarf oder Eisenverlust

Nahrungszufuhr

Das Eisenangebot von 1.000kcal ausgewogener Ernährung beträgt ca. 6mg elementares Eisen. Um die täglichen Eisenverluste über Darm, Urin und Schweiß zu korrigieren, sollten pro Tag in etwa 14mg Eisen aufgenommen werden. Entsprechend sollten pro Tag mehr als 2.000kcal zu sich genommen

werden, was aber häufig nicht der Fall ist. In einer Untersuchung in Frankreich wurde die tägliche Eisenzufuhr bei 6.648 Frauen ermittelt: Bei 93% der menstruierenden Frauen lag diese unter der empfohlenen Eisen-Tagesdosis (18mg in Frankreich) und 22,7% hatten einen Serum-Ferritin-Wert $\leq 15\mu\text{g/l}$.¹ Somit sind insbesondere Personen mit Essstörungen, Fehlernährung oder Mangelernährung gefährdet, einen Eisenmangel zu entwickeln.

Eisenabsorption

Neben der ungenügenden Nahrungszufuhr spielt vor allem die Bioverfügbarkeit des Eisens in der Nahrung eine entscheidende Rolle. Die Bioverfügbarkeit des Eisens wird im Wesentlichen durch die Nahrungszusammensetzung beeinflusst. Dabei können ubiquitär in der Nahrung vorkommende Stoffe wie Phytinsäure (z.B. in Getreide) oder Polyphenole (z.B. in Tee) Eisen direkt zu unlöslichen Komplexen binden und bis zu einer 50-Prozent-Reduktion der Eisenaufnahme führen.² Gleichzeitig mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin C und kleine Mengen an Alkohol verbessern die Bioverfügbarkeit des Eisens. Medizinische Ursachen für eine

KeyPoints

- Eisenmangel besteht bei Serum-Ferritin-Werten $< 15\mu\text{g/l}$ (WHO-Definition).
- Die Abklärung bei Eisenmangel richtet sich in erster Linie nach der Anamnese.
- Eine Vielzahl der menstruierenden Frauen nimmt die empfohlene Eisen-Tagesdosis nicht ein.
- Bei therapierefraktärem oder unklarem Eisenmangel weitere Abklärungen erwägen.
- Bei Serum-Ferritin-Werten $> 50\mu\text{g/l}$ kein Eisen verabreichen, bei Serum-Ferritin-Werten von 15 bis $50\mu\text{g/l}$ Therapie zurückhaltend erwägen.
- Die perorale Eisentherapie steht an erster Stelle: niedrige Dosierung, nüchtern, regelmässig

verminderte Eisenresorption sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Insbesondere zu erwähnen ist, dass ein schwerer Eisenmangel per se zu schlechteren gastrointestinalen Schleimhautverhältnissen führt und dadurch weniger Eisen resorbiert werden kann. Ob eine Besiedelung resp. Infektion mit *Helicobacter pylori* eine klinisch signifikant verminderte Eisenaufnahme verursachen kann, ist wissenschaftlich umstritten (siehe unten). Bei therapierefraktären Eisenmangelanämien wurde nach Eradikationstherapien hingegen gelegentlich ein besseres Ansprechen auf eine Eisentherapie beobachtet. Zu erwähnen ist auch der Effekt von Ausdauersport auf die Eisenresorption und das Eisenhormon Hepcidin. Hepcidin ist ein in der Leber produziertes Hormon, welches die Eisenaufnahme an Enterozyten und Makrophagen reguliert. Niedrige Werte werden typischerweise bei Eisenmangel gemessen, erhöhte Werte bei Entzündungen. Zurzeit geht man davon aus, dass Ausdauersport zu erhöhten Hepcidinwerten führen kann und folglich die intestinale Eisenresorption und die Freisetzung aus den Makrophagen beeinträchtigt ist.³

Erhöhter Eisenbedarf/Eisenverlust

Sicherlich ist der menstruationsbedingte Eisenverlust der wichtigste Grund für einen Eisenmangel. Die Anamnese über Dauer, Stärke und Regelmässigkeit der Menstruation ermöglicht ein grobes Abschätzen, ob sich der Eisenmangel infolge der Menstruation entwickelt haben könnte oder nicht. Man sollte sich aber keinesfalls darauf verlassen respektive sich damit begnügen und anamnestisch stets andere Ursachen eruieren. Chronische GI-Blutung (z.B. durch Infektionen), häufiges Blutspenden, urogenitale Blutungen, Hämodialyse, Ausdauersport

(Schweiss) respektive Blutentnahmen können ebenfalls zu einem Eisenmangel führen. Wichtig zu wissen ist, dass sich in Perioden schnellen Wachstums (z.B. in den ersten beiden Lebensjahren, in der Pubertät) bei gleichzeitiger knapper Eiseneinnahme eine negative Eisenbilanz entwickeln kann. Gibt es in solchen Phasen des Wachstums auch eine starke Menstruation mit substanziellem Eisenverlust, kann sich der Eisenmangel noch aggravieren.

2. Abklärung

Wird nun bei einer prämenopausalen Frau ein Eisenmangel festgestellt, sollte als Erstes eine genaue Menstruationsanamnese erhoben werden und nach Ernährungsgewohnheiten, häufigem Ausdauertraining, Blutspenden und speziell nach Hinweisen auf einen möglichen intestinalen Blutverlust gefragt werden. Besteht eine regelmässige substanzielle Menstruation und lassen sich anamnestisch keine weitere Ursachen eruieren, ist vorerst eine probatorische Eisentherapie zu erwägen (bezüglich Eisentherapie vgl. unten). Zusätzlich sollte diese Patientin gynäkologisch untersucht und mitbetreut werden. Bei Frauen ohne oder mit nur minimaler Menstruation, bei anamnestischen Hinweisen auf einen intestinalen Blutverlust, bei reduzierter Eisenresorption (z.B. Hinweise auf eine Sprue) oder unklaren Situationen sollte eine endoskopische Abklärung initiiert werden.

Männer mit Eisenmangel sollten stets endoskopisch abgeklärt werden. Bei therapieresistentem Eisenmangel (trotz adäquater Medikamenten-Compliance) sollten ebenfalls endoskopische Abklärungen erfolgen. Annibale et al untersuchten 72 Patienten mit unklarer/refraktärer Eisenmangelanämie.⁴ Als häufigste Ursache des Ei-

Ursache verminderter Eisenaufnahme

- Entzündliche Darmerkrankungen
- Zöliakie
- Intestinale Infektion wie *Helicobacter pylori* (?)
- Medikamente (z.B. Antacida)
- Chronische atrophe Gastritis
- Verminderte Eisenaufnahme im Alter
- Magenoperationen
- Ausdauersport
- Eisenmangelanämie

Tab. 1

senmangels fanden sie eine atrophe Gastritis, Sprue und eine *Helicobacter pylori*-Gastritis; Letzteres wird jedoch in der Literatur kontrovers besprochen (vgl. oben).

3. Kann ein Eisenmangel ohne Anämie Beschwerden machen?

Die World Health Organisation (WHO) definiert einen Eisenmangel mit einem Serum-Ferritin-Wert $<15\mu\text{g/l}$.⁵ Ebenso kann ein Eisenmangel bei Serum-Ferritin-Werten über $100\mu\text{g/l}$ auch im Beisein eines erhöhten CRP ausgeschlossen werden.⁶ In einer eigenen Untersuchung konnten wir zeigen, dass Patientinnen mit Müdigkeit und Serum-Ferritin-Werten $\leq 15\mu\text{g/l}$ von einem Auffüllen der Eisenspeicher mittels intravenöser Eisengabe signifikant profitierten,⁷ wogegen sich die Müdigkeit bei Patientinnen mit Serum-Ferritin-Werten $>15\mu\text{g/l}$ nach der Eisentherapie nicht signifikant besserte. Vor Kurzem konnten unsere Resultate in einer Studie mit noch grösserer Anzahl an untersuchten Patientinnen bestätigt werden.⁸ In einer früheren Arbeit profitierten Frauen mit Müdigkeit und Serum-Ferritin-Werten

von sogar unter 50 µg/l signifikant von einer oralen Eisentherapie, was eine eben erschienene Arbeit auch bestätigt. Anzumerken ist, dass in diesen Arbeiten aufgrund der oralen Eisengabe ein potenzieller Placeboeffekt nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte (Schwarzfärbung des Stuhles).⁹⁻¹¹ Bei Serum-Ferritin-Werten über 50 µg/l ist keine Eisentherapie zu empfehlen. Bei Werten zwischen 15 und 50 µg/l ist die Datenlage weniger klar; meiner Ansicht nach sollte man aber in diesem Bereich sehr zurückhaltend sein und eine orale Eisentherapie bei Serum-Ferritin-Werten eher im unteren Bereich (15–30 µg/l) allenfalls in Erwägung ziehen. In weiteren Studien mit Patientinnen mit Serum-Ferritin-Werten im Schnitt stets unter 15 µg/l (ohne Anämie) konnte unter peroraler Eisentherapie eine Verbesserung der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeiten festgestellt werden.

Ebenso scheinen Patienten mit knappen Eisenspeichern und einer Herzinsuffizienz NYHA II oder III von einem Auffüllen der Körpereisendepots in Bezug auf die Dyspnoe zu profitieren, wobei die betreffende Studie nicht explizit für Patienten ohne Anämie angelegt wurde (auch Patienten mit Anämie wurden eingeschlossen, in der Subgruppenanalyse war der Effekt Hämoglobin-unabhängig).¹¹ Der Nutzen einer Eisentherapie bei niedrigen Serum-Ferritin-Werten ohne Anämie in Bezug auf Haarausfall oder das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist meiner Meinung nach weniger klar und ohne einheitliche Evidenz.

Doch wie erklärt man sich diese Hämoglobin-unabhängigen Effekte des Eisens? Eisen ist involviert in eine Vielzahl von „nicht hämatologischen“, enzymatischen Prozessen wie beispielsweise die Produktion von ATP in der mitochondrialen Atmungskette oder aber auch in die Synthese von Neurotransmittern im dopaminergen System des Zentralnervensystems. Ob diese Hämoglobin-unabhängigen Funktionen des Eisens wirklich von klinischer Relevanz sind (und auch oben erwähnte Beschwerden erklären können), werden erst zukünftige

ge Forschungsarbeiten zeigen.

4. Therapie des Eisenmangels ohne Anämie

Klagt z.B. eine Patientin über Müdigkeit (die nicht durch eine anderweitige Ursache erklärt werden kann) bei gleichzeitig festgestellten niedrigen Serum-Ferritin-Werten (vgl. oben), kann eine Eisentherapie erwogen werden. Dabei sollte bei symptomatischen Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie stets die orale Therapie an erster Stelle stehen. Die Behandlung ist kostengünstig und wirksam, wenn sie über einen ausreichend langen Zeitraum (ca. 3 Monate) eingehalten wird.

| Ideale orale Eisenzufuhr |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Niedrige Dosierung (weniger Toxizität und Nebenwirkungen) • Nüchtern (bessere Bioverfügbarkeit) • Regelmässig |
| Less is more! |

Tab. 2

Beeinträchtigt werden die Medikamenten-Compliance und somit der Therapieerfolg vor allem infolge des Auftretens von Nebenwirkungen, wie z.B. Verstopfung, Blähungen, schwarzer Stuhl oder Abdominalkrämpfen. Fe³⁺-Präparate scheinen weniger Nebenwirkungen hervorzurufen als Fe²⁺-Präparate, diese tendieren aber dazu, besser resorbiert zu werden. Bei der nüchternen Einnahme der Eisenpräparate 1 bis 2 Stunden vor der Mahlzeit kann die Resorption verbessert werden, gleichzeitig kann dies aber auch zu verstärkten gastrointestinalen Nebenwirkungen führen. Entscheidend für den Therapieerfolg ist das Wissen darum, welche gleichzeitig eingenommenen Nahrungsmittel die Bioverfügbarkeit des Eisens wie beeinflussen können.

Bei Unverträglichkeit eines Präparates kann ein Präparatwechsel vorgenommen werden oder vorzugsweise die Dosis reduziert werden. Die wichtigste

Massnahme, um die Medikamenten-Compliance zu verbessern, ist und bleibt aber eine gute Instruktion über die Einnahme und die potenziellen Nebenwirkungen der oralen Eisentherapie. Die ideale Eisenzufuhr besteht in der Einnahme einer niedrigeren Dosis (weniger Toxizität, weniger Nebenwirkungen), dafür aber in regelmässigen Abständen, auf nüchternen Magen mit einem Schluck Orangensaft (bessere Bioverfügbarkeit) oder zusammengefasst im Sinne von „less is more“ (Tab. 2).

Die intravenöse Therapie kann bei Nichtverträglichkeit der oralen Therapie, bei Malabsorption oder substanzzieller Eisenmangelanämie erwogen werden. Die intravenösen Produkte sind Eisenpolysaccharide mit Kern aus Eisenoxidhydroxid, FeO(OH), umhüllt von Polysacchariden. Nach der intravenösen Verabreichung werden diese Eisenkomplexe von den Phagozyten im retikuloendothelialen System aufgenommen und dann wieder kontinuierlich in die Zirkulation abgegeben.

Berichtete Nebenwirkungen der in der Schweiz zu Verfügung stehenden Eisenpräparate (Eisensaccharat [= Venofer®], Eisencarboxymaltose [= Ferinject®]) sind leichte Hautreaktionen, Kopf- und Bauchschmerzen sowie lokale Reaktionen an der Injektions- oder Infusionsstelle. Eine paravenöse Injektion sollte unbedingt vermieden werden, da ansonsten Hautveränderungen im Bereich des Extravasates auftreten können.

Schwere Unverträglichkeitsreaktionen während oder kurz nach der Verabreichung scheinen selten zu sein. Unter Eisencarboxymaltose wurden Hypophosphatämien beschrieben, deren klinische Bedeutung noch unklar ist. Bezüglich weiterer Angaben zur Therapie mit Eisencarboxymaltose verweise ich auf die, ausgezeichnete Zusammenstellung in der „pharma-kritik“.¹³

Ich empfehle keine parenteralen Eisengabe in akuten Infektsituationen und selbstverständlich sollte stets eine korrekte Therapieindikation vorliegen,

um eine potenzielle iatrogene Eisenüberladung zu vermeiden. Wichtig ist anzufügen, dass bei der parenteralen Verabreichung von Eisen stets darauf geachtet werden muss, dass das Serum-Ferritin nicht vor 12 Wochen nach der i.v. Gabe kontrolliert wird. Diesbezügliche Erfahrungen haben gezeigt, dass zu frühes Nachkontrollieren des Serum-Ferritin-Wertes einen zu hohen Wert liefert, der das Körpereisen nicht korrekt widerspiegelt. Ziel der Eisentherapie sollte es sein, normale Körper-eisenspeicher anzustreben (Ziel-Serum-Ferritin um 50–100 µg/l). ■

Literatur:

- ¹ Galan P, Yoon HC, Preziosi P et al: Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants*. Eur J Clin Nutr 1998; 52(6): 383-8
- ² Hultén L, Gramatkovski E, Gleerup A, Hallberg L: Iron absorption from the whole diet. Relation to meal composition, iron requirements and iron stores. Eur J Clin Nutr 1995; 49(11): 794-808
- ³ Peeling P: Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. Eur J Appl Physiol 2010; 110(5): 877-83
- ⁴ Annibale B, Capurso G, Chistolini A et al: Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med 2001; 111(6): 439-45
- ⁵ WHO, UNICEF, UNU: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization [2001 WHO/NHD/01.3]. www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
- ⁶ Guyatt GH, Oxman AD, Ali M et al: Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med 1992; 7(2): 145-53
- ⁷ Krayenbühl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schultze G: Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood. 2011; 118(12): 3222-7
- ⁸ Favrat B, Balck K, Gasche C: A single 1000 mg iron dose of ferric carboxymaltose improved fatigue in iron-deficient, non-anaemic women – results of the randomized, placebo-controlled PREFER study. XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, October 7-12 2012, Rome, Italy, Poster 472
- ⁹ Verdon F, Burnand B, Stubi CL et al: Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. BMJ 2003; 326: 1124
- ¹⁰ Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B: Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. CMAJ 2012; 184: 1247-54
- ¹¹ Krayenbühl PA, Heinrich H: One iron pill a day keeps fatigue away? Evid Based Med 2012 Nov 17. [Epub ahead of print]
- ¹² Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G et al; FAIR-HF Trial Investigators: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361(25): 2436-48
- ¹³ Ritzmann P: Eisencarboxymaltose. pharma-kritik, Jahrgang 32, Nr. 8/2010

Autor:

PD Dr. med. Pierre-Alexandre Krayenbühl

Oberarzt

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

UniversitätsSpital Zürich

E-Mail: pierre.krayenbuehl@usz.ch